

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3141970 A1

⑬ Int. Cl. 3:
A61K31/70
A 61 K 31/35

B 3

DE 3141970 A1

⑯ Aktenzeichen: P 31 41 970.4
⑰ Anmeldetag: 22. 10. 81
⑱ Offenlegungstag: 5. 5. 83

⑲ Anmelder:

Vsesojuznyj naučno-issledovatel'skij institut
lekarstvennych rastenij, Vilar, Moskovskaja oblast', SU

⑳ Vertreter:

von Füner, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Ebbinghaus, D.,
Dipl.-Ing.; Finck, K., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 8000
München

㉑ Erfinder:

Vičkanova, Serafima Aleksandrovna, Ljubertsy,
Moskovskaja oblast', SU; Šipulina, geb. Ermakova,
Ljudmila Dmitrievna, Moskovskaja oblast', SU; Glyzin,
Vladimir Ignatievič, Moskva, SU; Bankovskij, Aleksandr
Ivanovič, Moskovskaja oblast', SU; Pimenov, Michail
Georgievič, Moskva, SU; Borjaev, Klim Ivanovič, Čimkent,
SU

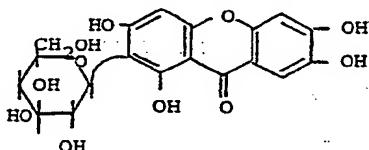
㉒ Recherchenergebnis:

US-Z: Chemical Abstracts, 94, 12, 1981, Nr. 90 124 m;

Behördeneigentum

㉓ Arzneimittel zur Behandlung der durch den Virus der Herpes-Gruppe erzeugten Erkrankungen

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Medizin. Das Arzneimittel zur Behandlung der durch den Virus der Herpes-Gruppe erzeugten Erkrankungen enthält als Wirkstoff 2-c-β-D-Glukopyranosyl-1,3,6,7-tetraoxoanthon, der allgemeinen Formel



in Verbindung mit einem pharmazeutischen Füllstoff.
(31 41 970)

DE 3141970 A1

3141970

PATENTANWÄLTE

SCHIFF v. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90
POSTADRESSE: POSTFACH 950160, D-8000 MÜNCHEN 95

ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

KARL LUDWIG SCHIFF (1964-1978)
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER v. FÜNER
DIPL. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS
DR. ING. DIETER FINCK

TELEFON (089) 482064
TELEX 5-23665 AURO D
TELEGRAMME AUROMARCPAT. MÜNCHEN

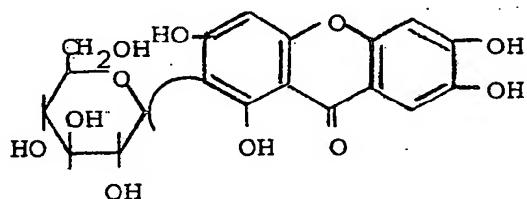
P 31 41 970.4

DEA-22305

5. Jan. 1982

Patentansprüche

1. Arzneimittel zur Behandlung der durch den Virus der Herpes-Gruppe erzeugten Erkrankungen, d.h. daß es als Wirkstoff 2-c- β -D-Glukopyranozyl-1,3,6,7-tetraoxoxyanthon der
5 allgemeinen Formel



und mindestens einen pharmazeutischen Füllstoff enthält.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutischen Salbenfüllstoff

- Vaselinöl,
- Vaselin

enthält..

Der Wirkstoff, 2-c- β -D-Glukopyranozyl-1,3,6,7-tetraoxanthon (Mangiferin) kann aus der Pflanze Hedysarum alpinum, Hedysarum flavescens der Familie Fabaceae erhalten werden. Der überirdische Teil der Pflanze wird mit 80%-igem Äthyl-

5 alkohol bei einer Temperatur von 60 bis 70°C während 4 Stunden extrahiert. Das Volumenverhältnis zwischen dem Pflanzenmaterial und dem Extraktionsmittel beträgt 1 bzw.

10 10. Das Extraktion wird viermal wiederholt. Die vereinigten Extrakte werden eingedampft, nachher wird Heißwasser (90 bis 95°C) hinzugesetzt und das erhaltene Gemisch wird für 12 bis 14 Stunden bei einer Temperatur von 5 bis 10°C stehen gelassen. Der Niederschlag (Begleitstoffe) wird abfiltriert und die Mangiferin enthaltende Lösung wird mit Chlo-

roform gereinigt. Die gereinigte Lösung wird einer mehrmaligen Behandlung mit wassergesättigtem Butanol unterzogen.

15 Die Butanolextrakte werden unter Vakuum eingedampft, bei einer Temperatur von 5 bis 10°C während 14 bis 16 Stunden abgekühlt und der dabei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus dem Dioxan-Wasser-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Das erfundungsgemäße Arzneimittel in Salben-

20 form kann z.B. vorzugsweise folgende Zusammensetzung haben:

Zusammensetzung I

Wirkstoff (Mangiferin)	2 g
Vaselínöl	4 g
25 Vaselin	bis zur Auffüllung auf 100 g.

Zusammensetzung II

Wirkstoff (Mangiferin)	5 g
Vaselínöl	10 g
30 Vaselin	bis zur Auffüllung auf 100 g.

Die Salben der genannten Zusammensetzungen können wie folgt bereitgestellt werden.

Mangiferin wird durch ein sorgfältiges Zerreiben in einer Porzellanschale in feinstes Pulver zerkleinert. Zum erhaltenen Pulver wird die erforderliche Vaselinölmenge zugegeben und das Gemisch wird wieder zerrieben. Dann gibt man portionsweise unter ständigem Mischen Vaselin zu.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Tabletten, beispielsweise der Zusammensetzung:

10	Wirkstoff (Mangiferin)	0,1 g
	Milchzucker	0,1 g
	Stärke	0,0425 g
	Talk	0,005 g
	Calciumstearat	0,0025 g
15	(Gesamtgewicht einer Tablette	0,25 g)

kann folgenderweise bereitgestellt werden.

Alle Ausgangskomponenten der Tablettenmasse werden vorläufig durchgesiebt. Nachher vermischt man die Pulver von Mangiferin, Milchzucker und Stärke. Das erhaltene Gemisch wird 20 sorgfältig vermischt und dazu wird der 5%-ige Stärkekleister hinzugesetzt. Nachher wird die gebildete Masse durch das Sieb von 1,5 bis 2 mm Zellendurchmesser durchrieben. Das erhaltene Granulat wird bei Zimmertemperatur während 24 Stunden getrocknet, mit vorgetrocknetem Stärke, Talk- und Kalziumstearatpuder bepudert und wiederum durch ein Sieb durchrieben, nachher tablettiert.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 bis 2, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß das Präparat bei der Verbindung des
Wirkstoffes mit dem pharmazeutischen Salbenfüllstoff
- 5 - den Wirkstoff in einer Menge von 2 bis 5 Gew.-%,
- Vaselinöl in einer Menge von 4 bis 10 Gew.-%,
- Vaselin in einer Menge von 85 bis 96 Gew.-%
enthält.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß es als pharmazeutischen Tabletten-
10 füllstoff
- Milchzucker,
- Stärke,
- Talk,
- Calciumstearat
- 15 enthält.

5. Arzneimittel nach Anspruch 1 und 4, dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , daß das Präparat bei der Verbin-
dung des Wirkstoffes mit dem pharmazeutischen Tabletten-
füllstoff
- 20 - den Wirkstoff in einer Menge von 40 Gew.-%,
- Milchzucker in einer Menge von 40 Gew.-%,
- Stärke in einer Menge von 17 Gew.-%,
- Talk in einer Menge von 2 Gew.--%,
- Calciumstearat in einer Menge von 1 Gew.-%
- 25 enthält.

PATENTANWÄLTE

SCHIFF V. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90
POSTADRESSE: POSTFACH 950160, D-8000 MÜNCHEN 95

- X -

ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICEKARL LUDWIG SCHIFF (1964-1978)
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER V. FÜNER
DIPL. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS
DR. ING. DIETER FINCKTELEFON (089) 482064
TELEX 6-23665 AURO D
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

P 31 41 970.4

DEA-22305

20. Jan. 1982

ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG DER DURCH DEN
VIRUS DER HERPES-GRUPPE ERZEUGTEN ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Arzneimittel zur Behandlung der durch den Virus der Herpes-Gruppe (HV) erzeugten Erkrankungen.

Die Virusinfektionen sind unter der Bevölkerung der Erdkugel weit verbreitet. Zu den verbreiteten und gefährlichen Virusinfektionen gehören Erkrankungen, die durch Viren der Herpes-Gruppe erzeugt werden, darunter Gürtelrose (Herpes zoster), herpetische Keratiten, Keratokonjunktiviten, Virushepatitis, Enzephaliten u.a. Kennzeichnende Besonderheiten der herpetischen Infektion, die deren Bekämpfung bedeutend erschweren, sind eine längere Persistenz des Herpesvirus im Organismus, häufige Rezidive und die Vielfältigkeit der klinischen Äußerungen.

Herpes simplex wird am häufigsten durch vesikuläre Ausschläge gekennzeichnet. Die Infektionsintensität ist verschieden und kann entweder durch mäßige Allgemeinsymptome, oder durch herpetisches Fieber mit hoher Temperatur, Zerschlagenheit, Kopf- und Gelenkschmerzen begleitet werden. Als Merkmal der

Erkrankung können Stomatitis, Zungenentzündung, Keratitis, Keratokonjunktivitis, Pharyngitis, vesikuläre Ausschläge auf der Haut und auf der Schleimhaut angesehen werden. Am häufigsten werden das Gesicht in der Mund-, Nasen, Augenlideregion und Genitalien befallen. Bei der Gürtelrose (Herpes zoster) gehen den Hautläsionen entzündliche Erscheinungen und Veränderungen in den Ganglienwurzeln und in hinteren Säulen des Rückenmarks voran, was durch starke, oft unerträgliche Schmerzen dem Nervengang entlang und lokale 5 Hautäußerungen wie Ödem, Jucken, vesikuläre Ausschläge begleitet wird. Bei herpetischen Erkrankungen werden nicht selten Fälle der Virushepatitis bei Kindern und Erwachsenen beobachtet. Verhältnismäßig wenig wurden die Läsionen des Zentralnervensystems untersucht, die sich in Form von Meningitis, Enzephalitis und Enzephalomyelitis äußern. Es ist eine 10 generalisierte Herpesform mit Letalausgang möglich.

Trotz einer breiten Forschung nach Virostatika bleibt das Problem der Behandlung der durch das Virus der Herpes-Gruppe erzeugten Erkrankungen bis jetzt aktuell. Die vorhandenen 15 Virostatika entsprechen nicht allen an sie gestellten Forderungen, deren Anwendung gibt keine volle Ausheilung und beugt den Rezidiven nicht vor.

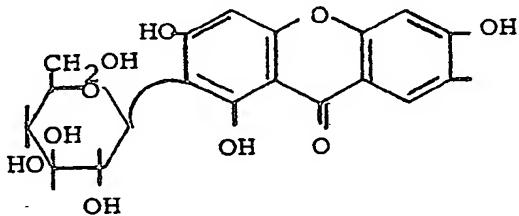
Zur Behandlung herpetischer Erkrankungen versuchte man Antibiotika, einige chemische Präparate, Kortikoide und spezifische 20 unspezifische Vakzintherapie anzuwenden. Es erwies sich, daß die Verwendung von Sulfanylamiden und Antibiotika keinen Einfluß auf den Verlauf der herpetischen Erkrankung ausübt und nur einer bakteriellen Infektion vorbeugen oder diese beseitigen kann. Chemische Mittel, die zur Behandlung dieser Erkrankungen eingesetzt werden (Analoga der Pyrimidinbasen, IDU (5-Jod-2-desoxyuridin), 5-Fluorurazil), sind 25 Antimetabolite und, indem sie das Virus beeinflussen, üben sie eine bestimmte Wirkung auch auf den Organismus aus. Außerdem sind sie recht toxisch.

Somit entsprechen vorhandene Virostatika nicht allen an sie gestellten Forderungen (beugen den Rezidiven nicht vor, ihre Anwendung führt nicht zur vollen Ausheilung, deswegen bleibt das Problem der Behandlung der durch das Virus der Herpes-5 Gruppe erzeugten Erkrankungen bis jetzt aktuell.

Der Erfindung wurde die Aufgabe zugrundegelegt, solch ein Arzneimittel zur Behandlung der durch das Virus der Herpes-Gruppe erzeugten Erkrankungen zu entwickeln, das eine hohe selektive Wirksamkeit in bezug auf den Erreger besitzt, 10 einen hohen therapeutischen Effekt sichert, untoxisch und bei der Produktion zugänglich ist.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß solch ein Arzneimittel vorgeschlagen wird, welches als Wirkstoff 2-c-ß-D-Glukopyranozyl-1,3,6,7-tetraoxanthon der allgemeinen Formel

15



in Verbindung mit einem pharmazeutischen Füllstoff enthält.

Der Wirkstoff ist ein individueller Stoff der Xanthonnatur (Mangiferin) der allgemeinen Formel $C_{19}H_{18}O_{11}$. Es stellt eine gelbe kristalline Substanz von $258 - 261^{\circ}\text{C}$ Schmelzpunkt 20 dar, ist in Äthanol wenig löslich, in Wasser, Chloroform, Äthylalkohol, unlöslich. Bis jetzt wurde dieser Stoff in der Medizin nicht angewandt.

Wie oben erwähnt wurde, wird der Wirkstoff in Verbindung mit einem pharmazeutischen Füllstoff angewendet.

25 Bei Viruserkrankungen der Haut und der Schleimhaut (Herpes simplex, Herpes zoster, Lichen ruber planus, Genitalienher-

pes, Stomatitis aphthosa, Pharyngitis, Rhiniten und andere Erkrankungen der Virusätiologie) ist es für den äußerlichen Gebrauch zweckmäßig, ein Arzneimittel zu verwenden, das den genannten Wirkstoff in Verbindung mit einem pharmazeutischen Salbenfüllstoff enthält, der ein Gemisch von Vaselinöl und Vaselin darstellt.

Es empfiehlt sich, dieses Arzneimittel bei folgendem Komponentenverhältnis zu formulieren: 2 bis 5 Gew.-% Wirkstoff, 4 bis 10 Gew.-% Vaselinöl und 85 bis 96 Gew.-% Vaselin.

10 Zum peroralen Gebrauch wird vorzugsweise das Arzneimittel in Tablettenform gebraucht. Zu diesem Zweck werden als pharmazeutischer Füllstoff Milchzucker, Stärke, Talk und Calciumstearat verwendet. Es empfiehlt sich, Tabletten folgender Zusammensetzung zu formulieren: 40 Gew.-% Wirkstoff,
15 40 Gew.-% Milchzucker, 17 Gew.-% Stärke, 2 Gew.-% Talk und 1 Gew.-% Calciumstearat. Dieses Arzneimittel kann bei oben erwähnten Erkrankungen sowie bei Virushepatitis, Enzephalitis, Meningitis u.a. Verwendung finden.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel wurde bedingt "Alpisarin"
20 genannt.

Die Untersuchung der virostaticischen Eigenschaften des Wirkstoffes wurde in den Versuchen in vitro in der Zellenkultur der Fibroblaste des Hühnerembryos nach der breit anwendbaren Methodik für den primären Screening der Virostatika durchgeführt. Die Zellen wurden in den Flaschen oder Glasröhrchen auf dem Nährmedium 199 unter Zugabe von 5 bis 10 Vol.-% Rinderserum gezüchtet. Danach wurde in die Flaschen oder Glasröhrchen, damit der Kontakt des Virus mit den Zellen erreicht wird, ein virushaltiges Material in Dosen von
30 1,10, 100 und 1000 ZGD₅₀^{+) hinzugefügt. Die Virusadsorption}

^{+) zytopathische Gewebedosis}

auf den Zellen wurde bei Zimmertemperatur während 1 Stunde durchgeführt. Danach wurde das virushaltige Medium entfernt, und in die Flaschen oder Glasrörchen wurde das Nährmedium 199 eingetragen, das den Wirkstoff in der maximal verträglichen Konzentration für die Zellen enthält (die Substanz übt in dieser Konzentration keine zytotoxische Wirkung aus).
5 Die Flaschen oder Glasrörchen wurden bei einer Temperatur von 37°C im Thermostat stehengelassen. Der virushemmende Effekt wurde während 5 Tage durch den Vergleich des zytopathogenen Effekts in den Kontroll- und Versuchsflaschen oder -glasrörchen bestimmt. Als Kontrolle dienten: die Kontrolle der Monoschicht der Zellen, die Kontrolle des Wirkstoffes ohne Virus und die Kontrolle des Virus ohne Wirkstoff.

10 Im Ergebnis wurde festgestellt, daß der Wirkstoff in einer Konzentration von 10 µg/ml eine hohe virushemmende Wirkung
15 in bezug auf 100 ZGD₅₀ HC ausübt.

Die chemotherapeutische Wirkung des Wirkstoffes und des Arzneimittels wurde am experimentellen Virusmodell der herpetischen Enzephalitis weißer Mäuse untersucht. In den Versuchen wurden über 1500 Tiere eingesetzt. Um die experimentelle Enzephalitis zu erhalten, wurden weiße Mäuse von 8 bis 10 g Körpergewicht intrazerebral infiziert. Vor der Infektion wurde die Kopfhaut der Tiere mit Jod beschmiert, danach wurden mit der Tuberkulinspritze in die supraorbitalen Gegenden neben der mittleren Stirnlinie 1 bis 2 mm tief zehnfache Verdünnungen der virushaltigen Flüssigkeit in einem Volumen von 0,03 ml unmittelbar ins Gehirn eingeführt.
20 Nach 3 bis 7 Tagen wurden bei den Tieren die Merkmale der Erkrankung nachgewiesen (Erregung, Koordinationsstörung, Erkrankung nachgewiesen (Erregung, Koordinationsstörung,
25 Adynamis, Paresen und Lähmungen), die schnell anwuchsen und mit dem Tod endeten. Die Versuche wurden nach dem Überleben der Tiere (in %) und nach der durchschnittlichen Lebensdauer der Versuchstiere im Vergleich zur Kontrolle eingeschätzt.

30 Zur Behandlung wurde der Wirkstoff oder das Arzneimittel in

Tablettenform den infizierten Tieren per os mit Hilfe einer Sonde intragastral in Form einer wäßrigen Suspension in 0,5 ml Volumen in Dosen von 20 bis 500 mg/kg Körpergewicht 1 bis 2 mal täglich eingeführt. Die Untersuchung wurde nach 5 3 Schemata durchgeführt. Nach einem Schema wurden zwecks der vorläufigen Sättigung des Organismus der Tiere mit dem Wirkstoff oder dem Arzneimittel diese in den Organismus der Tiere 1-2 Tage vor der Infizierung eingeführt (prophylaktischer Versuch). Nach dem zweiten Schema wurden zur Offenbarung des therapeutischen Effekts des Wirkstoffes oder des 10 Arzneimittels diese am Infizierungstag, 1 oder 2 Tage nach der Infizierung eingeführt. Nach dem dritten Schema (therapeutisch-prophylaktischer Versuch) wurde der Wirkstoff oder das Arzneimittel 1 Tag vor der Infizierung oder am Infizierungstag eingeführt, dabei wurde die Behandlung des 15 Tieres in beiden Fällen während 5 bis 7 Tage nach der Infizierung fortgesetzt.

Bei der Einführung des Wirkstoffes oder des Arzneimittels nach den ersten zwei Schemata trat der Tod der Tiere praktisch in derselben Zeit auf, wie bei den Kontrolltieren; 20 deswegen gelang es nicht, die chemotherapeutische Wirkung des Wirkstoffes oder des Arzneimittels statistisch zuverlässig zu klären.

Am effektivsten tritt die chemotherapeutische Wirkung des 25 Wirkstoffes und des Arzneimittels unter Bedingungen der therapeutisch-prophylaktischen Anwendung (das dritte Schema) auf. In Tabellen 1 und 2 sind die Versuchsergebnisse angeführt.

Tabelle 1

	Häufigkeit der Einführung	Dosis, mg/Maus	Überleben, %	Lebensdauer in Tagen	P
5	einmal täglich	5	70	13,1 ± 2,7	> 0,5
		1	90	14,0 ± 2,2	> 0,25
		0,2	90	14,0 ± 2,3	> 0,25
		0,04	80	13,3 ± 2,5	> 0,5
10	zweimal täglich	5	90	14,3 ± 2,5	> 0,1
		1	100	15,0 ± 0	< 0,05
		0,2	100	15,0 ± 0	< 0,05
		0,04	90	14,1 ± 0,9	> 0,1
	Kontrolle		70	12,7 ± 2,6	

Aus den in Tabelle 1 angeführten Daten ist ersichtlich,
 daß bei der Einführung des Wirkstoffes oder des Arznei-
 mittels der beste statistisch zuverlässige chemotherapeu-
 tische Effekt bei dessen Einführung 2 mal pro Tag erreicht
 wird.

Tabelle 2

	Beginn der Präparat-einführung	Präparat-dosis, mg/Maus	Durchschnittliche Lebensdauer in Tagen	P
	1	2	3	4
25	1 Tag vor der Infizierung	5	6,13 ± 1,04	< 0,05
		2	6,05 ± 0,83	< 0,05
	am Infizierungstag	1	5,6 ± 0,82	= 0,05
		5	6,41 ± 0,71	< 0,05
		2	5,0 ± 0,56	> 0,5

Tabelle 2 (Fortsetzung)

1	2	3	4
	1	$5,16 \pm 0,91$	$> 0,25$
Kontrolle		$4,78 \pm 0,46$	

5 Aus Tabelle 2 ist zu ersehen, daß sich die chemotherapeutische Wirkung des Wirkstoffes oder des Arzneimittels bei deren Einführung in möglichst frühere Infizierungszeit am effektivsten äußert.

Die Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften des
 10 Wirkstoffes wurde in folgenden Richtungen durchgeführt:
 die Wirkung auf das kardiovaskuläre System, Zentralnervensystem, kardiorhythmische Wirkung, Wirkung auf das Blutge-
 rinnungssystem, antiphlogistische und antiulzeröse, anti-
 diabetische Wirkung.

15 Die Untersuchung der Wirkung dieser Substanz auf die Indexe der Hämodynamik und Atmung wurde im akuten Versuch an 6 nar-
 kotisierten Katzen (Urethan 1,0 g/kg, Chloralose 60 mg/kg)
 bei der intragastralen Einführung des Wirkstoffes in einer
 20 Dosis von 50 mg/kg durchgeführt. Bei jeder Katze wurden
 gleichzeitig die Atmungsfrequenz, die Frequenz der Herz-
 kontraktionen, der systemische arterielle Blutdruck, die
 Amplitude der Volumendurchblutung in der Bauchaorta und die
 Amplitude der Rheogramme des Gehirns und der Schenkelmuskel
 registriert.

25 Die Untersuchungsergebnisse zeigten, daß der Wirkstoff den
 systemischen arteriellen Blutdruck etwas herabsetzt. Andere
 Indexe der Hämodynamik veränderten sich nicht wesentlich.
 Es wurde die Verminderung der Atmungsfrequenz um 21 % (10
 min, $P < 0,05$) und um 32 % (30 min, $P < 0,01$) festgestellt.
 30 Die Werte der Verminderung des arteriellen Drucks und der

Atmungsfrequenz 60 und 90 min nach der Einführung dieses Stoffes unterscheiden sich nicht vom Kontrollwert.

- Die kardiologische Wirkung des Wirkstoffes wurde in den Versuchen am isolierten Katzenherz, der Einfluß auf die elektrokardiographischen Indexe - in den Versuchen an Kaninchen, die gefäßerweiternde Wirkung - an den Gefäßen des isolierten Kaninchenohrs und die spasmolytische Wirkung - bei Azetylcholin- und Bariumspasmus der glatten Muskulatur des isolierten Abschnitts des Rattendünndarms untersucht.
- 10 Die Untersuchung hat ergeben, daß der Wirkstoff bei der intravenösen Einführung den Kaninchen in einer Dosis von 20 mg/kg die Vergrößerung der Amplitude der Herzkontraktionen um 34 % ($P = 0,05$), in einer Dosis von 50 mg/kg um 41 % ($P = 0,05$), die Verlangsamung des Rhythmus der Herzkontraktionen der Kaninchen durchschnittlich um 10 bis 18 % und die Erhöhung der Spannung des Zahns P um 32 % hervorruft. Bei der Intragastralen Einführung in Dosen von 50 und 150 mg/kg übt der Wirkstoff keine wesentliche Wirkung auf den Rhythmus der Herzkontraktionen und die Dauer des Intervalls des Herzzyklus aus. Es wird nur eine gewisse Erhöhung der Spannung des Zahns P durchschnittlich um 20 % beobachtet. Somit besitzt der Wirkstoff keine gefäßerweiternde und spasmolytische Wirkung; eine geringe kardiotonische Wirkung des Wirkstoffes hat keine praktische Bedeutung.
- 25 Die kardiorhythmische Wirkung des Wirkstoffes wurde am Ratte��ell der Akonitinarrhythmie bei dessen intravenösen Einführung in Dosen von 10 mg/kg und 50 mg/kg untersucht. Die Analyse der Elektrokardiogramme zeigte, daß der Wirkstoff in den untersuchten Dosen keine kardiorhythmische Wirkung besitzt.

Die neurotrope Wirksamkeit des Wirkstoffes wurde nach dessen Einfluß auf die Schlafeffekte von Hexenal oder Chloralhydrat eingeschätzt. Der Stoff wurde peroral in Dosen von

1, 10, 100 mg/kg eingeführt. In den genannten Dosen übte der Stoff keinen wesentlichen Einfluß auf die Dauer des durch Chloralhydrat oder Hexenal erzeugten Schlafs aus.

Die antiulzeröse Wirkung des Wirkstoffes wurde am Modell 5 des Koffein-Arsen-Ulkus der Ratten untersucht. Der Stoff wurde peroral während 9 Tage in Dosen von 1, 10, 20 mg/kg eingeführt. Es wurde festgestellt, daß der Stoff eine schwache antiulzeröse Wirkung in einer Dosis von 20 mg /kg ausübt.

10 In den akuten Versuchen an Katzen wurde der Einfluß des Wirkstoffes auf die Intensität der Gallenabsonderung untersucht. Der Stoff erhöhte in Dosen von 20 bis 50 mg/kg die Gallenabsonderung nicht.

Es wurde der Einfluß des Wirkstoffes auf die akute exsudative und chronische proliferative Entzündungsphasen in Dosen von 10 und 50 mg/kg bei der perorale Einführung den Mäusen untersucht. Die Untersuchungsergebnisse zeigten, daß der Stoff eine schwache antiphlogistische Wirkung besitzt: in einer Dosis von 50 mg/kg die Entwicklung der exsudativen Entzündungsphase hemmt, eine antiphlogistische Wirksamkeit in bezug auf Formalin- 12,7 ($P < 0,005$) und Dextraminödem 16,5 ($P < 0,05$) besitzt, die Permeabilität der Hautgefäß um 15 % ($P < 0,05$) vermindert, am Modell der chronischen proliferativen Entzündung die exsudative Phase 20 in geringem Maße inhibiert und die Bildung des fibrösen Granulationsgewebes bei der proliferativen Phase der chronischen Entzündung hemmt.

Die Wirkung des Wirkstoffes auf einige Indices der Blutge- 30 rinnung wurde an 5 Kaninchen untersucht. Der Stoff wurde peroral in einer Dosis von 50 mg/kg in Form von Suspension in 2%-igem Stärkekleister eingeführt. Das Blut wurde vor der Einführung und während 4 Stunden nach der einmaligen Einfüh-

rung der Suspension untersucht; es wurde die Zeit der Rekalzifikation des Blutplasmas, die Thrombinzeit, thromboellastographische Charakteristiken und die Thrombozytenkonzentration bestimmt. Die Analyse der erhaltenen Angaben
5 zeigt, daß der Wirkstoff in der untersuchten Dosis den Blutgerinnungsprozeß praktisch nicht beeinflußt.

Zur Offenbarung der antidiabetischen Wirkung des Wirkstoffes wurde dessen Wirkung auf den Glukoseblutspiegel bei Kaninchen unter Bedingungen der alimentären Kohlenhydratbelastung untersucht. Der Wirkstoff wurde in Dosen von 50 und 100 mg/kg einmalig peroral durch die Sonde im 1%-igen Stärkekleister eingeführt. Das Untersuchungsschema war folgendes: bei nüchternen Kaninchen wurde der Glukoseblutspiegel bestimmt, nachher wurde der Wirkstoff eingeführt und
15 nach 40 Minuten wurde wieder der Glukoseblutspiegel bestimmt. Danach wurde den Kaninchen Glukose in einer Menge von 1,5 g/kg eingeführt und der Glukoseblutspiegel 15, 30, 45, 60, 90, 120 Minuten nach der Einführung bestimmt. Die erhaltenen Versuchsergebnisse haben ergeben, daß der Wirkstoff in einer Dosis von 50 mg/kg keinen Einfluß auf den Charakter der Veränderung der glykämischen Kurve unter Bedingungen der Kohlenhydratbelastung ausübt und in einer Dosis von 100 mg/kg nicht zuverlässig die Toleranz gegenüber Glukose bei Kaninchen um 14 % erhöht.

25 Somit legten die durchgeführten Untersuchungen der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes keine wesentliche Wirksamkeit des Präparats in den obenbeschriebenen Richtungen an den Tag.

Die Untersuchung der akuten Toxizität und der Verträglichkeit des Wirkstoffes und des Arzneimittels in Tablettenform wurde an weißen Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden bei verschiedenen Einführungsverfahren durchgeführt.

Der Wirkstoff und die Tabletten des Arzneimittels wurden in Form von wässriger Suspension intraperitoneal, subkutan und intragastral eingeführt. Im Ergebnis wurde festgestellt, daß bei der intraperitonealen Einführung des Wirkstoffes 5 oder des Arzneimittels LD₅₀ 3000 bis 4000 mg/kg, bei der subkutanen Einführung über 5000 mg/kg und bei der intragastralen Einführung 10.000 mg/kg beträgt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Salbe unterscheidet sich auch durch eine gute Verträglichkeit und besitzt keine Reizwirkung auf die Haut. So wurden beim Auftragen der 10%-igen Salbe während 2 Monate auf die Haut weißer Ratten, der 1%-igen Salbe während 10 Tage auf die Augenschleimhaut des Kaninchens und der 10%-igen Salbe während 1,5 Monate auf die Scheidenschleimhaut weißer Ratten 15 an der Applikationsstelle keine Erscheinungen der Reizwirkung und keine pathomorphologischen Veränderungen der inneren Organe nachgewiesen.

Die Untersuchung der teratogenen Wirksamkeit des Wirkstoffes wurde an 15 Paaren erwachsener Ratten von 350 g Körpergewicht durchgeführt, die in 3 Gruppen je zu 5 Paaren eingeteilt wurden. Die Weibchen der ersten Gruppe erhielten täglich zu 10 mg/kg Wirkstoff peroral während 30 Tage vor der Geburt der Rüttchen, die Weibchen der zweiten Gruppe - zu 100 mg/kg während derselben Periode, die Weibchen der 25 3. Gruppe dienten als Kontrolle.

Im Ergebnis wurde festgestellt, daß der Wirkstoff keine teratogenen Eigenschaften besitzt: die Rüttchen der Versuchsgruppen wurden im Vergleich zur Kontrolle zur rechten Zeit, in genügender Anzahl und gesund geboren.

30 Der Wirkstoff besitzt keine mutagene Wirksamkeit.

Auf diese Weise sind sowohl der Wirkstoff als auch die Arzneimittel auf Grundlage dieses Stoffes wenig toxisch.

Die Salbenformen des Arzneimittels wurden in dermatologischen, stomatologischen und otorhinolaryngologischen Kliniken untersucht. Die Untersuchung wurde an 981 Kranken durchgeführt. Es wurden die Salbenformen verwandt, die 5 1 Gew.-%, 2 Gew.-%, 5 Gew.-% und 10 Gew.-% Wirkstoff enthielten. Die Salben wurden durch das Einreiben oder durch die Applikationen 1 bis 3 mal täglich aufgetragen. Die Angaben der klinischen Untersuchung sind in Tabelle 3 angeführt.

10

Tabelle 3

	Art der Erkrankung	Krankenzahl		Schlußfolgerung
		positiver Ef- fekt	negativer Ef- fekt	
15	1	2	3	4
	<u>1. Dermatologie</u>			Die höchste
	- Akuter und chro-			Wirksamkeit
	nischer rezidivie-			wurde festge-
	render Herpes simplex			stellt: bei Her-
20	von verschiedener Lo-			pes simplex von
	kalisation	180	12	verschiedener
	- Herpes zoster	23	12	Lokalisation,
	- Lichen ruber planus	18	3	bei Lichen ruber
	- Warzen (flache und			planus, bei fla-
25	gewöhnliche)	65	17	chen Warzen,
	- Psoriasis	37	59	akuter Stomati-
	- andere Viruserkran-			tis aphthosa,
	kungen, darunter Neu-			chronischer re-
	rodermitis, Ekzem,			zidivierender
30	Dermatitis, Feucht-			Stomatitis, Vi-
	warze u.a.	221	51	ruserkrankungen
				der otorhinola-
				ryngologischen
				Organe.

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	1	2	3	4
				Das Präparat ist praktisch untoxisch.
5	<u>2. Stomatologie</u>			
	- Akute Stomatitis			
	aphthosa	30	10	
	- chronische rezidi- vierende Stomatitis			
10	aphthosa	30	10	
	- proliferatives exsudatives Erythem	23	22	
	- akuter und chronischer rezidivieren-			
15	der Herpes der Mund- höhle	70	5	
	<u>3. Otorhinolaryngologie</u>			
	- Otiten	10	0	
	- Laryngiten und Rhini-			
20	ten der Virusätiologie	65	0	
	Insgesamt	780	201	

Im Ergebnis der Behandlung verminderte sich bei Herpes simplex am 2. Tag die Geschwollenheit und Gespanntheit der Bläschen, am 3. Tag bildete sich im Zentralteil der Bläschen ein 25 dünnes Schildchen, der Ausbruch neuer Elemente hörte auf und zum 5.-7. Tag trat die Ausheilung auf.

- Der positive therapeutische Effekt wurde besonders bei den Kindern verzeichnet, die an flachen Warzen litten. Die Ausschläge verschwanden während 7 bis 10 Tage vollständig.
- 30 Nach dem Entfernen der Ausschläge der Dellwarzen wurde den Kindern die 2%-ige Salbe zwecks der Vorbeugung der Erkrankungsrezidive und der Komplikationen durch die Pyokokkenin-

fektion mit einem positiven therapeutischen Effekt angewandt.

Beim Lichen ruber planus bestand die therapeutische Effektivität der Salbenformen in folgendem: am ersten Tag hörte bei den Kranken das Jucken auf, im Laufe der nächsten Tage trat 5 allmählich eine teilweise Regression auf. Während der Behandlung mit Salbenformen wurden keine neuen Ausschläge beobachtet. Jedoch wurde keine volle Rückbildung papulöser Ausschläge nachgewiesen. Deswegen wurde neben der Anwendung der Salbenformen Prednisolon peroral zu 15 mg pro Tag mit 10 darauffolgender Reduktion der Prednisolondosis und dessen Absetzen nach 21-25 Tagen verordnet, was gestattete, volle klinische Heilung zu erreichen.

Bei Psoriasis, Neurodermitis, gewöhnlichen Warzen und einigen anderen Erkrankungen ist die Wirkung der Salbenformen 15 schwächer ausgedrückt.

Somit wird in der Dermatologie die höchste Effektivität beim Herpes simplex verschiedener Lokalisation, beim Lichen ruber planus und flachen Warzen festgestellt.

In der Stomatologie wurden die Salbenformen mittels Applikation 1 bis 4 mal pro Tag bei akuter und chronischer Stomatitis, Erythema multiforme, Herpes und anderen Erkrankungen angewandt. Die Effektivität der Salbenformen, die 2 Gew.-% und 5 Gew.-% Wirkstoff enthalten, wurde festgestellt: 20 beim Lippenherpes - die Rückbildung des Prozesses wurde in der Perioden von 5. bis 7. Tag beobachtet (der gewöhnliche Verlauf 10 bis 14 Tage), bei der Stomatitis aphthosa wird 25 die Epithelisation der Erosionen während 3 bis 5 Tage nachgewiesen (der gewöhnliche Verlauf von 7 bis 14 Tage).

Bei Erkrankungen an Erythema exsudativum multifirme und 30 an chronischer rezidivierender Stomatitis aphthosa übten die Salbenformen eine schwächere Wirkung aus.

In der Otorhinolaryngologie wurden die Salbenformen bei akuten Respirationserkrankungen, bei akuter blasenförmiger Otitis, bei der Verschlimmerung der vasomotorischen Rhinitis mit herpetischen Ausschlägen auf der Lippen- und Nasenhaut, bei akuter Otitis externa angewandt.

Bei akuten Respirationserkrankungen wurde eine hohe Effektivität der Salbenformen verzeichnet; deren Anwendung in den ersten 2 Tagen kupiert die Entwicklung der Erkrankung fast vollständig. Bei herpetischen Ausschlägen und blasenförmigen Otiten beschleunigte die Anwendung der Salbenformen die Rückbildung des Prozesses durchschnittlich um 2 bis 3 Tage, und bei der früheren Verordnung beugte vollständig der Entwicklung der Bläschenelemente vor.

Ein guter therapeutischer Effekt wird bei allen aufgezählten Erkrankungen bei der Anwendung der Salbenformen erreicht, die 2 bis 5 Gew.-% Wirkstoff enthalten. Die Erhöhung des Gehalts am Wirkstoff bis 10 Gew.-% führt zu keiner Verstärkung des therapeutischen Effekts. Bei der Verminderung dessen Gehalts auf 1 Gew.-% wird die therapeutische Wirkung solch einer Salbenform etwas niedriger.

Das Arzneimittel wird in Form von 2%- und 5%-iger Salbe 3 bis 4 mal täglich bei der einmaligen Dosis von 0,2 bis 0,1 g durchschnittlich je nach dem Charakter der Erkrankung zur Anwendung empfohlen. So wird beispielsweise die Behandlung der Hautviruserkrankungen durch das Schmieren, Einreiben oder durch die Applikationen der 2%-igen oder der 5%-igen Salbe 1 bis 3 mal täglich durchgeführt. Bei der Behandlung stomatologischer Erkrankungen der Virusätiologie wird das Arzneimittel lokal in Form von 2%-iger Salbe angewandt. Das Arzneimittel wird durchs Schmieren, durch die Applikationen oder mittels Tamponadestreifen 1 bis 3 mal pro Tag aufgetragen. Bei der Behandlung der Rhiniten der Virusätiologie wird das Schmieren der Nasenschleimhaut mit

2%-iger Salbe 1 bis 3 mal pro Tag empfohlen. Bei der Behandlung der Otiten der Virusätiologie wird die Einführung der 2%-igen Salbe mittels Tamponadestreifen 1 bis 3 mal täglich empfohlen. Bei der Behandlung der Viruserkrankungen der Genitalien und des Anus wird das Schmieren mit 2- bis 5%-iger Salbe 1 bis 3 mal pro Tag empfohlen.

Die Dauer der Behandlungskur wird konkret in jedem Fall je nach der Form der Erkrankung und nach der individuellen Verträglichkeit des Präparats bestimmt (von einigen Tagen bis 3 Monate).

Beim chronischen rezidivierenden Krankheitsverlauf ist die Anwendung der wiederholten Behandlungskuren nach dem oben gezeigten Schema möglich.

Für die Behandlungskur für einen Kranken werden 10 bis 15 50 g Salbe empfohlen.

So reichen beispielsweise bei Herpes simplex der Lippen, der Nasenflügel, bei Virusotiten und -rhiniten für die Behandlungskur 10 g 2%-iger Salbe, bei Virusstomatitis und Genitalienherpes 10 bis 20 g 2- bis 5%-iger Salbe, bei ausgedehnten Hautlösionen der Virusätiologie, beispielsweise bei Herpes zoster, 20 bis 50 g 5%-iger Salbe aus.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel erweitert therapeutische Möglichkeiten der Arzneimittel solcher Wirkung. Es übt keine Nebenwirkungen aus und kann sowohl zur stationären als auch ambulanten Behandlung Verwendung finden.

Es wurden keine Kontraindikationen zur Anwendung des Arzneimittels nachgewiesen.

Es wird empfohlen, das Arzneimittel in kühler lichtgeschützter Stelle aufzubewahren.